

Клинические рекомендации

Глутаровая ацидурия тип 1

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **E72.3**

Возрастная группа: Дети/ взрослые

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Оглавление

Оглавление	2
Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез.....	12
2.2 Физикальное обследование	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	16
2.5 Иные диагностические исследования	18
2.6. Дифференциальная диагностика	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	18
3.1 Консервативное лечение	19
3.2 Медикаментозная терапия.....	21
3.3 Хирургическое лечение	21
3.4 Иное лечение	22
3.4.1 Лечение в период метаболического криза.....	24

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	27
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
5.1 Профилактика.....	30
5.2 Диспансерное наблюдение.....	31
6. Организация оказания медицинской помощи	34
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	36
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	42
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	45
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	47
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	50
Приложение В. Информация для пациента	50
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	53
Приложение Г1. Клинико-диагностические критерии, позволяющие заподозрить глутаровую ацидурию тип 1.....	53
Приложение Г2. Нейрорадиологические изменения (МРТ) головного мозга у пациентов с ГА1	54
Приложение Г3. Специализированные продукты на основе аминокислот без лизина и триптофана.....	55
Приложении Г4. Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у пациентов с глутаровой ацидурией тип 1 в зависимости от возраста [21, 28]	56
Приложение Г5. Рекомендуемые нормы потребления белка и среднее содержание лизина в различных пищевых продуктах (справочная информация для составления лечебного рациона пациентам с ГА тип I).....	57
Приложение Г6. Комплекс обязательных мероприятий, которые должны быть проведены пациенту после установления диагноза ГА1 [21].....	58
Приложение Г7. Основные принципы терапии в условиях стационара.....	59
Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1	61
Приложение Г9. Мероприятия, направленные на предотвращение развития повторных энцефалитоподобных кризов [7,20, 21].....	62

Ключевые слова

- Ацилкарнитин
- Глутаровая ацидемия
- Глутаровая ацидурия
- Лвокарнитин
- Глутарил-КоА дегидрогеназа (GCDH)
- Ген *GCDH*

Список сокращений

3-ОН-глутаровая кислота — 3-гидроксиглутаровая кислота

АЭП – анти-эпилептические препараты

ГА1 —глутаровая ацидурия тип 1

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ТМС — тандемная масс спектрометрия

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

C5DC (glutaryl carnitine) —глутарилкарнитин

GA (glutaric acid) —глутаровая кислота

GCDH (enzymeglutaryl-CoA dehydrogenase) — фермент глутарил-КоА дегидрогеназа

ОМIM (Online Mendelian Inheritance in Man) — электронная база данных «Менделевское наследование у человека»

КоА – коэнзимА

ФАД – флавинадениндинуклеотид

ФАДН₂ - восстановленной форма ФАД

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

МНО - международное нормализованное отношение

ЛФК - лечебная физическая культура

Термины и определения

«Энцефалитоподобный криз» или **«метаболический криз»** - критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма и проявляющееся угнетением сознания до сопора и комы в результате развивающегося отека головного мозга.

Синдромом «тряски младенца» (**«Shaken baby syndrome»**) - комплекс предотвратимых серьезных повреждений головного мозга в результате грубой тряски новорожденного или младенца. Является одним из органических нарушений, известных как синдром детского сотрясения и чаще всего встречается у детей до пяти лет, младенцы до года подвержены наибольшему риску.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Глутаровая ацидурия тип 1 (недостаточность глутарил-КоА дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип 1, ГА1) - аутомно-рецессивное заболевание (ОМIM # 231670), обусловленное патогенными вариантами в гене *GCDH*, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу (*GCDH*). Недостаточность данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидрокси-глутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. Диагноз ГА1 не является исключительно клиническим, он устанавливается на основании определенных биохимических и/или молекулярно-генетических изменений, выявляемых у пациентов с определенной клинической симптоматикой или на доклинической стадии при проведении массового скрининга новорожденных [1,2,5].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ген *GCDH* картирован на коротком плече 19 хромосомы в локусе 19p13.2. К настоящему времени в гене *GCDH* описано более 260 различных мутаций, одной из самых распространенных является с.1204C > T (p.R402W), встречающаяся с частотой 12 - 40% в странах западной Европы. Некоторые мутации характерны для определенных этнических групп и изолятов: мутации с.743C > T (p.P248L) и с.1093G>A (p.E365K) с высокой частотой встречаются в Турции, мутации с.91+5G>T и с.1262C > T (p.A421V) в общинах амишей [2,5,15]. Два наиболее частых варианта (с.1204C>T (p.Arg402Trp) и с.1262C>T (p.Ala421Val)), описанные в большинстве популяций, идентифицированы у российских пациентов и составляют (56,38% и 11,7% мутантных аллелей, соответственно [31].

Фермент глутарил-КоА-дегидрогеназа (*GCDH*) участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. Фермент *GCDH* локализован в матриксе митохондрий и представляет собой гомотетрамер. Каждая субъединица этого белка состоит из 438 аминокислот, N-терминальный остаток (44 аминокислоты) удаляется после транспортировки фермента в митохондрии. *GCDH* катализирует 2 последовательных реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА (реакции дегидрогенирования и

цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК– эргических нейронов мозга.

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов окончательно не ясны. Считается, что глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метил-аспартатными рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптических нейронах и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина – квинолиновой кислоты. В настоящее время, до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и/или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА1. Считается, что во время эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь – сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний [2,14].

При аутопсии у всех пациентов с ГА1 выявляют выраженную субкортикальную и кортикальную атрофию головного мозга, атрофическую вентрикуломегалию. В большинстве случаев визуализируются некротические изменения в области скорлупы и головки хвостатого ядра. Реже поражаются зрительные тракты, мозолистое тело, внутренняя капсула, глубокие отделы белого вещества мозжечка, ствола мозга. У ряда пациентов обнаруживают «губчатую» дегенерацию белого вещества, преимущественно в перивентрикулярных областях, реже в таламусе, бледном шаре и стволе головного мозга [2,14].

У большинства пациентов при аутопсии выявляется жировая инфильтрация клеток печени, проксимальных канальцев почек и миокардиоцитов, что может быть связано с неспецифической митохондриальной дисфункцией [2,14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Глутаровая ацидурия тип 1 (ГА1) относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем от 1: 30 000 до 1: 100 000 живых новорожденных [21, 24, 25]. Высокая частота встречаемости ГА1 отмечена среди общин амишей в Америке, Канаде и Пенсильвании -

1:300 [32, 33]. К настоящему времени в литературе имеются описания более 600 случаев этого заболевания [1,2,5, 26].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E72.3 - Нарушения обмена лизина и гидроксизина

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По клиническому течению классифицируют два основных подтипа ГА1: с острымэнцефалитоподобными подострым течением [2].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГА1 обычно дебютирует в раннем детском возрасте - от 3 до 36 месяцев, с пиком манифестации от 6 до 18 месяцев. В 75% случаев наблюдается энцефалитоподобный вариант заболевания. У 75-80% пациентов первым симптомом болезни может быть макроцефалия, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. У 75-80% пациентов первым симптомом болезни может быть макроцефалия, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Энцефалитоподобный вариант заболевания наблюдается в 75% случаев. Нередко первые проявления болезни в виде энцефалитоподобного криза возникают на фоне таких провоцирующих факторов как черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства, длительный период голодания, кроме того, острый энцефалопатический криз может возникнуть у детей в возрасте первых 6 лет во время любого инфекционного заболевания, протекающего с повышением температуры тела, а также фебрильной реакции в поствакцинальном периоде, которые сопровождаются высоким уровнем процесса катаболизма[28]. Через 24-72 часа от воздействия «провоцирующего» фактора остро развивается симптоматика в виде лихорадки, эпизодов срыгивания или неукротимой рвоты, кишечных расстройств, эпилептических приступов, часто происходит угнетение сознания до сопора и комы, в результате развивающегося отека и набухания мозга, что может привести к быстрому летальному исходу. Спустя несколько дней или недель после криза могут отмечаться различные типы гиперкинезов (хореоформные, хореоатетоидные, баллистические,

дистонические), которые могут быть генерализованными, фокальными или распределяться по гемитипу, а также сочетаться с изменением мышечного тонуса по спастическому типу. Заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных энцефалитоподобных кризов происходит медленное, но не полное восстановление неврологических нарушений. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто формируются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром [6,12].

В 25% случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На первом году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, и присоединяются различные виды гиперкинезов в сочетании со спастичностью. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций. Многие пациенты длительное время наблюдаются у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Подострое течение заболевания может осложняться метаболической декомпенсацией, появлением новых неврологических симптомов или усилением имеющейся клиники.

Другими частыми симптомами являются профузное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы. У некоторых пациентов наблюдаются атактические расстройства, очень редко встречаются миоклонии и тремор, офтальмопарез, косоглазие. У большинства пациентов интеллект не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. Среди симптомов со стороны органа зрения нередко обнаруживают кровоизлияния в сетчатку, катаракту и пигментную дегенерацию сетчатки. У нелеченых пациентов смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

У ряда пациентов с ГА1 на первом году жизни в 10-30% случаев возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы. У пациентов с субдуральными гематомами и/или битемпоральными арахноидальными кистами в сочетании с макроцефалией и дистониями должны быть проведены исследования для исключения ГА1. Диагноз ГА1 должен быть обязательно исключен лабораторными методами у пациентов с предполагаемым синдромом «тряски младенца» («s Shaken baby syndrome») [2,9].

Клинико-диагностические критерии, позволяющие заподозрить ГА1 представлены в Приложении Г1.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ГА1 устанавливается на основании совокупности клинических симптомов, семейного анамнеза, характерных нейрорадиологических изменений, повышения концентраций глутарилкарнитина (C5DC) в крови, глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в моче, а также выявления биаллельных патогенных вариантов в гене GCDH.

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на:

- отягощенный семейный анамнез (наличие в семье больного с подтвержденным диагнозом ГА1 наличие в семье случая синдрома «внезапной смерти младенца»)*
- Внезапное ухудшение состояния (в виде утраты ранее приобретенных двигательных навыков, появления насильственных движений конечностей, дистонических атак) на фоне полного здоровья или ОРВИ, при оперативных вмешательствах, черепно-мозговой травме;*
- близкородственный брак;*
- эпизоды лихорадки;*
- плохой аппетит;*
- нарушения вскармливания;*
- частые срыгивания;*
- неукротимую рвоту;*
- угнетение сознания;*
- судороги;*
- вялость, слабость, сонливость;*
- беспокойное поведение, плаксивость;*
- повышенное потоотделение;*
- нарушение координации движений;*
- непроизвольные/насильственные движения;*
- дистонические атаки;*
- клиника спастико-гиперкинетической формы детского церебрального паралича;*

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления
ГА1:

Дети первых 3 лет жизни

- макроцефалия;
- выступающие лобные бугры;
- гепатомегалия;
- задержка моторного и психо-речевого развития;
- изменение мышечного тонуса по типу дистонии, опистотонуса;
- экстрапирамидные нарушения: изменения мышечного тонуса по типу ригидности и различные типы гиперкинезов (хореоформные, хореоатетонидные, баллистические, дистонические) разной локализации (фокальные, генерализованные, гемитип);
- спастический тетрапарез (повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных знаков, спастическая походка и др.);
- периодическая атаксия, тремор;
- судороги;

После 3 лет

- макроцефалия;
- задержка моторного и психо-речевого развития;
- изменение мышечного тонуса по типу дистонии;
- экстрапирамидные нарушения: ригидность и различные типы гиперкинезов: торсионные, орофациальные, хореоформные, хореоатетонидные, баллистические;
- спастический тетрапарез (повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных знаков, спастическая походка и др.);
- периодическая атаксия, тремор;
- судороги;
- периферическая невропатия;
- психиатрические нарушения;
- профузное потоотделение;
- повторные эпизоды необъяснимой лихорадки (гиперпирексические кризы);
- анорексия;
- инсомнии;
- гипогликемии на фоне длительной голодной паузы;

- гепатомегалия;
- редко рабдомиолиз.

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основными лабораторными методами подтверждающей диагностики ГА1 являются биохимические и молекулярно-генетические методы исследования.

- **Рекомендуется** определение в кровисвободного карнитина и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ГА1 с целью биохимической диагностики заболевания [2, 7, 4,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Методом тандемной масс спектрометрии (ТМС) определяют концентрацию глутарилкарнитина (C5DC) в пятнах высушенной крови. Концентрация глутарилкарнитина повышается у пациентов с раннего возраста, еще до начала клинических проявлений. Данный тест применяют при проведении массового скрининга на ГА1. Известны варианты ГА1 с поздней манифестацией и легким течением, при которых уровень глутарилкарнитина может быть в пределах нормы.

- **Рекомендуется** определение в биологических жидкостях (моча) органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ГА1, с целью биохимической диагностики заболевания [4,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У некоторых пациентов с ГА1 концентрация глутаровой кислоты в моче и крови может быть в пределах нормы, в таких случаях диагностически значимым маркером является повышение концентрации 3-ОН-глутаровой кислоты, что и позволяет установить диагноз ГА1 [2,4,7,14,19,20].

- **Рекомендуется** молекулярная ДНК диагностика (выявление биаллельных патогенных вариантов в гене *GCDH*) пациентам с повышенной концентрацией глутарилкарнитина

(C5DC), глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот с целью подтверждения диагноза ГА1[21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ДНК диагностика необходима как для верификации диагноза, так и для медико-генетического консультирования семей и последующей пренатальной диагностики.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов) всем пациентам с ГА1 и при подозрении на заболевание для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов [37,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с ГА1 с целью оценки состояния почек [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с ГА1 проведение биохимического анализа крови (содержание глюкозы, показатели кислотно-основного равновесия, общего белка, белковых фракций, альбумин, С реактивный белок, общего билирубина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназа, кальция общего и ионизированного, натрия, калия, неорганического фосфора, железа, ферритина, магний), с целью оценки состояния печени, почек, баланса важнейших нутриентов при диетотерапии, кальциево-фосфорного обмена и выявления отклонений важных биохимических показателей для дальнейшей коррекции [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется мониторинг клинических и лабораторных показателей (кислотно-щелочного состояния крови, глюкоза, электролиты (калий, натрий, кальций ионизированный, хлор) в период метаболического криза каждые 4-6 часов или раньше при наличии ухудшения или улучшений состояния пациентам с ГА1 в период метаболического криза с целью оценки состояния и своевременной коррекции терапии [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В период метаболического криза повышаются КФК, печеночные ферменты и молочная кислота. Концентрация аммиака в крови обычно нормальная до поздних стадий метаболической декомпенсации.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные методы играют важную роль в диагностике ГА1. Изменения на МРТ головного мозга высокоспецифичные и выявляются у подавляющего большинства пациентов даже на ранней стадии болезни.

- **Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) всем пациентам с подозрением на ГА1 с диагностической целью и для выявления нейрохирургической патологии [7, 11, 13, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Наркоз по показаниям. Наиболее частыми нейрорадиологическими признаками ГА1 являются: лобно-теменная гипоплазия/атрофия, вентрикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев. Эти изменения могут встречаться как изолированно, так и в любом сочетании. Характерной нейрорадиологической особенностью ГА I является симметричное расширение Sylvianовых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которая встречается у 95%. У большинства пациентов выявлено расширение субарахноидальных пространств даже на пресимптоматической стадии заболевания, которые не претерпевают никаких изменений при проведении контрольных МРТ головного мозга и сочетаются с нормальной толщиной коры головного мозга и нормально развитыми извилинами.*

У большинства пациентов субдуральные кисты/гематомы, часто располагаются билатерально, реже - имеют одностороннюю локализацию. Описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречается их односторонняя локализация. Изменения белого вещества головного мозга встречаются у многих пациентов больных с ГА I и часто сочетаются с некрозом базальных ганглиев. Поражение белого вещества, как

правило, симметричное, преимущественно в перивентрикулярных зонах в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области семиовального центра, в некоторых случаях обнаруживают демиелинизацию субкортикальных U-волокон. Остается не ясным, являются ли данные области очагами демиелинизации или гипомиелинизации. У некоторых пациентов больных описано поражение мозолистого тела [13, 16]. Характерные нейрорадиологические изменения при ГА1 приведены в Приложении Г2.

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с ГА1 при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности[35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом.*

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости пациентам с ГА1 для выявления поражения печени[36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** оценка состояния почек пациентам с ГА1 для выявления структурных нарушений[37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проведение ультразвукового исследования (УЗИ).*

- **Рекомендуется** исследование минеральной плотности костной ткани – (Рентгеноденситометрия) пациентам для диагностики остеопении, выявления группы риска и принятия лечебно-профилактических мер[21, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кратность - по показаниям. Пациентам старше 5 лет.*

- **Рекомендуется** проведение офтальмоскопии пациентам с целью своевременного обнаружения офтальмологической патологии [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Другие диагностические исследования

Консультации специалистов могут оказываться пациентам на разных этапах оказания медицинской помощи, в том числе в период диагностики заболевания.

- **Рекомендуются** в ведении пациентов с ГА1 использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-диетолога, врача-кардиолога, логопеда-дефектолога, врача-нефролога, медицинского психолога, врача-ортопеда, врача-педиатра, врача-терапевта, врача-нейрохирурга, врача-хирурга, а также врачей других специальностей пациентам с ГА1, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем [1,2,7].*

2.6. Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику среди следующих заболеваний: с последствиями перинатального поражения нервной системы, спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича, врожденным пороком головного мозга, последствиями внутриутробной инфекции, при подозрении на синдром «тряски младенца», болезнью Канавана, синдромом Ли, метилмалоновой ацидезией, пропионовой ацидезией. Повышение уровня глутаровой кислоты в моче также может наблюдаться при глутаровой ацидезией 2 типа и 3 типа и нарушениях транспорта рибофлавина [20, 23, 27].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Стратегия лечения направлена на коррекцию метаболических нарушений комплексом мероприятий: консервативными методами (патогенетическая диетотерапия, левокарнитин), хирургическими методами (лечение внутричерепных кровоизлияний и костных деформаций), реабилитационными методами. Лечение должно быть начато всем больным с выявленным достоверным повышением уровня глутаровой

кислоты в моче до получения результатов ДНК диагностики ГА1. Для лечения энцефалитоподобного криза в международные стандарты включены методы интенсивной терапии. Также проводится симптоматическая терапия с тщательным подбором лекарственных препаратов, направленных на коррекцию неврологических нарушений.

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** патогенетическая диетотерапия с исключением высокобелковых продуктов, богатых лизином и триптофаном, обязательным использованием специализированных продуктов на основе смесей аминокислот без указанных патогенетически значимых аминокислот пациентам с установленным диагнозом ГА1 с целью предотвращения образования нейротоксических метаболитов [1,3,7,18,1,20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Диетотерапия с низким содержанием лизина и триптофана должна соблюдаться строго пожизненно. Диетотерапия при заболевании направлена на снижение поступления лизина, триптофана, которые являются основными предшественниками нейротоксических метаболитов - глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот. Данные аминокислоты содержатся в большом количестве в белках животного происхождения (рыбе, мясе, молочных продуктах и др.). В среднем содержание в них лизина составляет 6 - 9% и триптофана 0,6-2%. В растительных же продуктах (овощи, фрукты, некоторые крупы) содержание указанных аминокислот минимально.

При ГА I применяют два варианта лечебного питания: первый - диета с низким содержанием лизина и триптофана с использованием специализированного продукта, данный вариант диеты показан в первую очередь детям (с рождения до 18 лет), у взрослых пациентов также может быть использован этот вариант диеты, но и можно применять второй - лечебный рацион с низким содержанием общего белка.

Пациенты первого года жизни возраста могут находиться на грудном вскармливании. Грудное молоко в данном случае будет являться основным источником натурального белка в сочетании со специализированной смесью

аминокислот, по составу соответствующей возрасту ребенка. Количество лизина в грудном молоке известно и составляет примерно 85 мг на 100 мл.

Применение второго варианта диеты повышает риск алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот и других эссенциальных нутриентов, что может привести к развитию различных нарушений: повышенной возбудимости, нарушению сна, немотивированным колебаниям температуры, пеллагре (в результате снижения образования никотиновой кислоты), именно поэтому данный вариант может быть применен только у пациентов старшего возраста. Специализированные продукты на основе аминокислот без лизина и триптофана представлены в Приложении Г3.*

Минимально допустимые потребности патогенетически значимых аминокислот в питании детей различного возраста представлены в Приложении Г4 [1,2,18].

Пациенты младенческого возраста могут находиться на грудном вскармливании. Грудное молоко в данном случае будет являться основным источником натурального белка в сочетании со специализированной смесью аминокислот, соответствующей возрасту ребенка. Количество лизина в грудном молоке известно и составляет 86 мг на 100 мл.

При расчете низкобелковой диеты со сниженным содержанием лизина и триптофана необходимо помнить, что лизин и триптофан содержатся практически во всех продуктах, и учитывать это при составлении лечебного рациона

Специализированная диета требует мониторинга за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимических маркеров нутритивного статуса (общий белок, протеинограмма и др.), динамического наблюдения за физическим развитием и нутритивным статусом пациента, а также периодической коррекции лечебного рациона с расчетом его химического состава.

В приложении Г5 представлены таблицы, в которых содержатся международные и российские рекомендации по суточным нормам потребления белка, лизина и триптофана и данные по среднему содержанию лизина в некоторых натуральных продуктах.

3.2 Медикаментозная терапия

- **Рекомендуется** пожизненно патогенетическая терапия левокарнитином** пациентам с ГА1 с целью выведения токсичных метаболитов [1,2,7,16,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Левокарнитин**связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. У большинства нелеченых пациентов с ГА 1 концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови низкая. Начальная доза Левокарнитина составляет 100 мг/кг/сутки, она может быть снижена до 30мг/кг/сутки у пациентов старше 6 лет при нормальном уровне свободного карнитина в крови.*

В Приложении Г6 суммированы основные мероприятия, которые обязательно должны быть выполнены после подтверждения диагноза ГА1.

3.3 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** хирургическое лечение субдуральных гидром и арахноидальных кист, гидроцефалии и других патологий пациентам с ГА1 по показаниям с целью стабилизации состояния при нейрохирургической патологии [7,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Решение о целесообразности проведения нейрохирургического вмешательства (вентрикулоперитонеальное шунтирование и эвакуация субдуральных скоплений в мозге при прогрессирующей макроцефалии) принимается в каждом конкретном случае консилиумом врачей специалистов. Нейрохирургическая терапия арахноидальных кист и субдуральных гематом у пациентов с ГА1 должна проводиться крайне осторожно под наблюдением детского нейрохирурга.*

- **Рекомендуется** хирургическое лечение костных деформаций (тяжелые контрактуры, вывих бедра и др.) пациентам с ГА1 по показаниям с целью стабилизации и улучшения состояния при ортопедической патологии [2,7, 39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Решение о целесообразности проведения нейроортопедического вмешательства принимается в каждом конкретном случае консилиумом врачей специалистов с соответствующей коррекцией метаболических нарушений с целью предотвращения развития криза.*

- Рекомендуется при планировании хирургического вмешательства по возможности избегать голодания, применять инфузии глюкозы и удвоить дозировку карнитина[21].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Решение о целесообразности проведения нейроортопедического вмешательства принимается в каждом конкретном случае консилиумом врачей специалистов.*

3.4 Иное лечение

Лечение неврологических состояний проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям (неврологические состояния).

- Рекомендуется при возникновении лихорадки выше 38,5 назначать ибупрофен**или парацетамол**[28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *иные НПВС могут вызвать синдром Рейе.*

- Рекомендуется при возникновении инфекционных и интеркуррентных заболеваний назначать лечение согласно соответствующим клиническим рекомендациям (инфекционные заболевания). Антибактериальную терапию назначают в зависимости от предполагаемого патогенного агента в возрастных дозах.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *противопоказания к назначению любых групп антибактериальных препаратов отсутствуют.*

- Рекомендуется фармакотерапия экстрапирамидных нарушений препаратами из группы миорелаксантов центрального действия, пациентам с ГА1 по показаниям с целью коррекции неврологический нарушений [2,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Препаратами первой очереди для коррекции спастичности и мышечной дистонии является баклофен** и препараты из группы бензодиазепинов (диазепам**, клоназепам**), направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Доза препаратов подбираются индивидуально согласно общепринятым стандартам терапии*

неврологических нарушений. Интратекальное применение баклофена** может быть использовано при выраженных дистониях и спастичности.

Препаратом второй очереди при выраженном дистоническом синдроме считаются препараты Леводопы** и Тригексифенидил*, который назначается детям в возрасте старше 5 лет. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений [40]. Препаратом третьей очереди при выраженных дистонических расстройствах является препарат амантадин.

Следует учитывать, что выраженная спастичность, гиперкинезы и дистонические атаки могут приводить к выраженному болевому синдрому и белково-энергетической недостаточности, которые, в свою очередь, провоцирует усиление двигательных нарушений. Таким образом, в комплекс лечения спастичности и дистоний обязательно должны входить мероприятия для предотвращения и купирования болевого синдрома и белково-энергетического дефицита, с учетом диетических ограничений [41].

- **Рекомендуется** ботулинотерапия пациентам с ГА1 по показаниям с целью коррекции неврологический нарушений (дистонии, спастичности) [7,16,20, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Альтернативным методом лечения тяжелых фокальных дистоний и спастичности является Ботулотоксин А** (Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, Ботулинический токсин типа А).

Терапия проводится аналогично таковой при детском церебральном параличе

- **Рекомендуется** назначение амантадина** в возрастных дозировках пациентам с ГА1 избирательно по показаниям с целью коррекции гиперкинетических расстройств [2,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** терапия эпилептических приступов с индивидуальным подбором противосудорожных препаратов пациентам с ГА1 с целью коррекции симптоматики [7,16,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Эпилептические приступы возникают у небольшого числа пациентов во время или после перенесенных энцефалитоподобных кризов, могут быть однократными и не повторяться в дальнейшем. В ряде случаев за эпилептические приступы врачи ошибочно принимают грубые гиперкинезы и дистонические атаки.

Сообщается, что монотерапия фенобарбиталом** и окскарбазепином** может купировать эпилептические приступы у пациентов этой категории [27,28]. Однако, в большинстве случаев применяют политерапию такими антиэпилептическими препаратами, как леветирацетам**, ламотриджин**, топирамат**, фенитоин**, карбамазепин** и клоназепам** [42-47].

- **Не рекомендуется** назначение препаратов солей вальпроевой кислоты пациентам с ГА1 с целью предотвращения ухудшения состояния [2,7,16,20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: вальпроаты выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина и угнетает работу дыхательной цепи митохондрий. Назначение препаратов вальпроевой кислоты, таким образом, не желательны [21].

3.4.1 Лечение в период метаболического криза

Необходимо помнить, что острый энцефалитоподобный криз может развиться при любом инфекционном заболевании, вакцинации или хирургических вмешательствах в основном в возрасте до шести лет. Настораживающими симптомами, свидетельствующими о развитии декомпенсации по основному заболеванию, являются: повторные рвоты, диарея, неврологические расстройства (мышечная гипотония/ригидность, повышенная возбудимость, мышечная дистония, угнетение сознания). У детей старше 6 лет риск развития острых неврологических нарушений во время кризов снижается, что связано с повышением толерантности мозга к колебаниям кислотно-щелочного состояния и воздействию токсических метаболитов.

Основными триггерами декомпенсации (факторами, вызывающие распад белка) являются

- Голодание
- Инфекционные процессы, особенно протекающие со рвотой, диареей,
- Лихорадка (любой этиологии)
- Интенсивные физические упражнения

- *Нарушение диеты (избыточное потребление белка)*

Необходимо проведение тщательной клинической оценки состояния пациента, включая измерение артериального давления и оценку комы по шкале Глазго при подозрении на развитие метаболического криза.

Основными принципами лечения во время энцефалитоподобных кризов являются:

- *восстановление катаболического статуса, путем назначения высокоэнергетической инфузионной терапии (глюкоза в сочетании с инсулином);*
- *ограничение образования органических кислот, путем снижения поступления белка натуральных продуктов или полное их исключение (по возможности в течение 24 часов используют только специализированные продукты на основе смесей аминокислот)[28];*
- *Введение высокодозного Лецитина;*
- *восстановление кислотно-щелочного состояния крови.*

Подробные клинические и лабораторные показатели приведены в приложении Г7.

- **Рекомендуется** коррекция патогенетической диетотерапии и доз левокарнитина** пациентам с ГА1 в период метаболического криза с целью стабилизации состояния [7,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Неотложная терапия должна начинаться немедленно и продолжаться весь период фебрильной лихорадки, после вакцинации, до и после хирургического вмешательства, особенно у пациентов в возрасте до 6 лет.*

*Назначают высокодозный левокарнитин**150-200 мг/кг/сутки(приложение Г7)*

*Левокарнитин** вводится внутривенно –150-200 мг/кг/24 ч в виде 2 -4 отдельных доз или болюсно по 100 мг/кг в течение 30 минут с последующей медленной внутривенной инфузией по 4 мг/кг/ч. (максимальная доза 6 г/сут) .*

Если внутривенное введение невозможно, возможен пероральный прием 200 мг/кг/сутки дробно.

- **Рекомендуется** инфузионная терапия в стационаре пациентам с ГА1 в период метаболического криза с целью предотвращения развития тяжелых неврологических нарушений [7,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При появлении у больного рвоты, повышения температуры выше 38,5⁰С, неврологических расстройств показана срочная госпитализация в стационар. Основные принципы интенсивной терапии в условиях стационара представлены в Приложении Г7 [54]. Раннее начало интенсивного лечения позволяет предотвратить развитие тяжелых неврологических нарушений у большинства пациентов с ГА I. Внутривенная инфузионная терапия включает раствор декстрозы** из расчета 8-15 г/кг/сут, инсулинотерапию при гипергликемии (выше 10 ммоль/л) и/или глюкозурии. Не следует возмещать потери жидкости за счет энтерального питания (см. приложение Г7)[28].

Инфузионная терапия включает:

- Внутривенное введение декстрозы из расчета 8-15 мг/кг/сутки (Приложение Г7).
В случае гипогликемии - немедленное введение глюкозы 200 мг/кг (2 мл/кг 10% глюкозы или 1 мл/кг 20% глюкозы) в течение нескольких минут.

- Внутривенное введение Левокарнитина** 150-200 мг/кг/сутки. Предпочтительно разводить Левокранитин раствором декстрозы или добавить в суточную инфузию декстрозы.

В период метаболического криза необходим мониторинг клинических и лабораторных показателей (кислотно-щелочного состояния крови, глюкоза, электролиты (калий, натрий, кальций ионизированный, хлор) каждые 4-6 часов или раньше при наличии ухудшения или улучшений состояния пациентам с ГА I в период метаболического криза с целью оценки состояния и своевременной коррекции терапии.

- **Рекомендуется** применение аминокислотных смесей без лизина и триптофана (или с низким содержанием триптофана) всем пациентам с ГА I в период метаболического криза с целью восполнения потребности в белке за счет белкового эквивалента без патогенетически значимых аминокислот [28, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При невозможности перорального приема смеси рекомендовано кормление через назогастральный зонд. Применение специализированной смеси как единственного источника белка возможно в течение не более 48 часов, далее в питание необходимо введение источников натурального белка (грудное молоко, молочная смесь и др.) Расчет согласно приложению Гб.

- **Рекомендуется** при рвоте применять противорвотные средства (Метоклопрамид** или Ондансетрон**) в возрастных дозах с целью купирования симптома [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Приложение Г7

- **Рекомендуется** при отечном синдроме дегидратационная терапия Фуросемидом в возрастных дозах по клинической ситуации с целью нормализации водного баланса[55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Приложение Г7

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** участие специалиста по физической реабилитации при ведении пациентов с ГА1с целью коррекции неврологических нарушений по типу детского церебрального паралича, медицинского психолога и дефектолога с целью проведения психолого-педагогической коррекции [21,28, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:*Реабилитационные мероприятия пациентам с ГА1 проводятся аналогично пациентам с детским церебральным параличом. Выбор метода реабилитации осуществляют после постановки реабилитационного диагноза с учетом реабилитационного потенциала на основании Международной классификации функционирования (МКФ). Целью реабилитационных мероприятий является улучшение функциональных возможностей ребенка, снижение активности патологических тонических и лабиринтных рефлексов, устранение патологических синергий и спастичности, профилактика ортопедических осложнений.*

Большое число реабилитационных методик физической направленности стимулирует двигательную активность и усиливает сенсорный поток, корригирует позотонические установки, двигательные мотивационные и когнитивные нарушения.

Основными направлениями реабилитации являются: физическая реабилитация (Процедуры, направленные на уменьшение спастики, Услуги по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями центральной нервной системы кинезитерапия, в т.ч., лечебная гимнастика, адаптивный спорт (Лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга. Лечебная физкультура при заболеваниях центральной

нервной системы и головного мозга в бассейне Упражнения лечебной физкультурой, направленные на уменьшение спастичности, Лечебная физкультура при афазии, дизартрии, Услуги по медицинской реабилитации детей с неврологическими заболеваниями методами прикладной кинезотерапии), массаж (Массаж при заболеваниях центральной нервной системы), аппаратная физическая реабилитация с использованием физических факторов (электро, магнито, ультразвуковая терапия, Воздействие переменным магнитным полем (ПеМП), Механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, Роботизированная механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, Гидрокинезитерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, Коррекция нарушения двигательной функции при помощи биологической обратной связи, Коррекция нарушения двигательной функции с использованием компьютерных технологий), консервативное ортопедическое лечение с использованием постурального менеджмента и ортезов (Пособие по восстановлению позо-статических функций, Динамическая проприокоррекция, Услуги по медицинской реабилитации детей с нейро-ортопедической патологией методами лечебного тейпирования, Услуги по обслуживанию ортопедических приспособлений, Коррекция съемной ортопедической конструкции), коррекцию дисфагии (Лечебная физкультура при дисфагии, Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при дисфагии, Тренировка с биологической обратной связью по электромиографии при дисфагии), медико-психолого-педагогические развивающие сопроводительные технологии, адаптация среды (Нейропсихологическая реабилитация)[49].

- **Рекомендуется** консультации логопеда пациентам с ГА1с целью проведения мероприятий, направленных на улучшение речевых функций и коррекции дисфагии[21,28, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: могут применяться: *Медико-логопедическое исследование при дисфагии, Медико-логопедическое исследование при афазии, Медико-логопедическое исследование при дизартрии, Медико-логопедическая процедура при дисфагии, Медико-логопедическая процедура при афазии, Медико-логопедическая процедура при дизартрии, Медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура, Медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

- **Рекомендуется** первичная и повторная консультация врача-генетика после установления диагноза ГА1 пациенту или его официальным представителям с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона [2,15]. Неонатальный скрининг в Российской Федерации на ГА 1 не проводится.*

- **Рекомендовано** пациентам с ГА1 проводить профилактическую вакцинацию по национальному календарю прививок с соблюдением мер предосторожности, в том числе, на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений с целью формирования иммунной защиты организма от инфекций и предотвращения развития энцефалитоподобных кризов [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *вакцинацию целесообразно проводить специалистами, имеющими опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями, или под их контролем.*

*В поствакцинальном периоде следует пристально наблюдать за привитыми с повторным измерением температуры тела, что необходимо для незамедлительного назначения жаропонижающей терапии при диагностировании лихорадки $>38,5^{\circ}\text{C}$, (парацетамол** или, ибупрофен**). Каждые 2 часа необходимо повторно оценивать состояние сознания пациента, показатели температуры тела и усвоение кормления ребёнком. Если родители прошли соответствующую подготовку, растворы мальтодекстрина или сопоставимые углеводные добавки можно вводить перорально или через назогастральный зонд, гастростому или еюностомию для обеспечения достаточного запаса энергии [28].*

5.2 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** определение концентрации аминокислот в крови у пациентов с ГА1 с целью профилактики недостаточности питания [19, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно определение аминокислот в плазме крови пациентам с ГА1 проводится с частотой: каждые 1-2 месяца пациентам до года, каждые 3 - 6 месяцев у детей младше 6 лет, каждые 6 -12 месяцев пациентам старше 6 лет. Определение уровня триптофана и лизина назначают всем пациентам при возникновении проблем с питанием(см. Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1).

- **Рекомендуется** определение уровня свободного карнитина всем пациентам с ГА1 для выявления вторичной карнитиновой недостаточности [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно определение уровня свободного карнитина в плазме крови пациентам с ГА1 проводится с частотой: каждые 2 месяца пациентам до года, каждые 3 месяца пациентам от 1 года до 6 лет, каждые 6 -12 месяцев пациентам старше 6 лет. (см. Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1). Необходимо отметить, что уровень ацилкарнитинов может повышаться при назначении Левокарнитина

- **Рекомендуется** регулярный контроль общего анализа крови всем пациентам с целью мониторинга нутритивного статуса [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно общий анализ крови пациентам с ГА1 проводится с частотой: каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. (см. Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1).

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение биохимического анализа крови (содержание глюкозы, показатели кислотно-основного равновесия, общего белка, белковых фракций, альбумин,С реактивный белок, общего билирубина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ),

креатинфосфокиназа, кальция общего и ионизированного, натрия, калия, неорганического фосфора, железа, ферритина, магний) с целью оценки состояния печени, почек, баланса важнейших нутриентов при диетотерапии, кальциево-фосфорного обмена и выявления отклонений важных биохимических показателей для дальнейшей коррекции [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно определение альбумина крови назначают пациентам при возникновении проблем с питанием. Определение кальция, фосфора крови, печеночных трансаминаз проводится с частотой: каждые 3 месяца пациентам до года, каждые 6 месяцев пациентам от 1 года до 6 лет, каждые 12 месяцев пациентам старше 6 лет (см. Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1).

- **Рекомендуется** проведение общего анализа мочи всем пациентам с ГА1 с целью контроля лабораторных показателей [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно общий анализ мочи пациентам с ГА1 проводится с частотой: каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет (см. Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1).

- **Рекомендуется** проведение нейрорадиологического исследования головного мозга (МРТ/КТ) пациентам с ГА1 по показаниям с целью визуализации изменений головного мозга [29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно нейрорадиологическое исследование головного мозга проводят пациентам при установлении диагноза, а также после перенесенного энцефалитоподобного криза, появления прогрессирующей неврологической симптоматики при отсутствии противопоказаний (см. Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1). Наркоз по показаниям.

- **Рекомендуется** исследование минеральной плотности костной ткани – (Рентгеноденситометрия) у пациентов с ГА1 для диагностики остеопении, выявления группы риска по остеопорозу и принятия лечебно-профилактических мер [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Проводится пациентам старше 5 лет по показаниям.

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с ГА1 при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом. При отсутствии приступов-не реже 1 раза в год, при наличии эпилептических приступов- по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости пациентам с ГА1 для выявления патологии печени [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Кратность при отсутствии изменений-не реже 1 раза в год, при наличии патологии печени- по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение офтальмоскопии пациентам с целью своевременного обнаружения офтальмологической патологии [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Кратность при отсутствии изменений-не реже 1 раза в год, при наличии патологии - по показаниям.*

- **Рекомендуется** пациентам с ГА1 проведение коррекции лечебного питания и симптоматической терапии с целью исключения белково-энергетической недостаточности [1,3,7,18,1,20]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

4)Комментарии: *Коррекцию диетотерапии проводят врачи-генетики или врачи-диетологи с частотой 1 р/мес на 1 году жизни, далее 1 р/3 мес и по показаниям до 3 лет; 1 р 6 мес после 3 лет [50, [51](#)].*

- **Рекомендуются** при наблюдении пациентов с ГА1 с целью коррекции терапии и динамического мониторинга применять мультидисциплинарный подход [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-диетолога, врача-кардиолога, логопеда-дефектолога, врача-нефролога, медицинского психолога, врача-ортопеда, врача-педиатра, врача-терапевта, врача-нейрохирурга, врача-хирурга, врача-офтальмолога, врача-ЛФК, а*

так же врачей других специальностей пациентам с ГА1, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем [1,2,7].

- **Рекомендуется** обязательное наблюдение невролога всем пациентам для оценки тяжести неврологических нарушений и их последующей коррекции [2,7,16,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Частыми неврологическими осложнениями ГА 1 являются:

- o экстрапирамидные нарушения (более чем в 95% случаев, развиваются после перенесенного острого токсико-метаболического криза);
- o эпилептические приступы (4-40%);
- o субдуральные кровоизлияния (10-30%);
- o двусторонние арахноидальные кисты

- **Рекомендуется** обучение родителей правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза пациентов с ГА1 с целью предотвращения развития повторных энцефалитоподобных кризов [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: У родителей ребенка всегда должна быть **памятка** с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза. В Приложении Г9 приведены мероприятия, направленные на предотвращение развития повторных энцефалитоподобных кризов [7,20].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, в том числе метаболический криз, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной

терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. необходимость перевода больного в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

Особенности организации оказания медицинской помощи пациентам с ГА1

- Пациенты с ГА1 часто госпитализируются в отделение патологии детей раннего возраста, неврологическое, инфекционное отделения или реанимацию в состоянии энцефалитоподобного криза (первичного или повторного). Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов, скорости восстановления биохимических показателей и в среднем составляет 21 день.
- После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, больные пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-эпилептолога. Консультации других специалистов (врач-офтальмолог, врач-ортопед, врач ЛФК и др.) назначаются по показаниям.
- Ежегодно пациентам должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.
- Реабилитационные мероприятия, включающие лечебную физкультуру и физиотерапевтические процедуры необходимо проводить каждые 3 месяца.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Если диетотерапия и применение Левокарнитина начато в период новорожденности до развития клинической симптоматики, то у большинства пациентов заболевание протекает практически бессимптомно. При нарушении рекомендаций по неотложному лечению метаболических кризов заболевание имеет неблагоприятный прогноз с развитием структурных изменений головного мозга и прогрессирующей неврологической симптоматики.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения критерия
1.	Выполнено определение в крови свободного карнитина и ацилкарнитинового уровня органических кислот в моче (при первичной диагностике)	Да/нет
2.	Выполнена молекулярная ДНК-диагностика (поиск патогенных вариантов в гене <i>GCDH</i>) при первичной диагностике	Да/нет
3.	Проведена первичная консультации врача- генетика при постановке диагноза	Да/нет
4.	Выполнена магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография головного мозга (при первичной диагностике и после перенесенного энцефалитоподобного криза, появления прогрессирующей неврологической симптоматики при отсутствии противопоказаний)	Да/нет
5.	Назначена диетотерапия с ограничением лизина, триптофана	Да/нет
6.	Назначена терапия левокарнитином**	Да/нет
7.	Выполнено определение свободного карнитина в динамике (каждые 2 месяца пациентам до года, каждые 3 месяца пациентам от 1 года до 6 лет, каждые 6 -12 месяцев пациентам старше 6 лет.)	Да/нет
8.	Выполнена госпитализация в стационар в случае наличия симптомов метаболического криза	Да/нет

Список литературы

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухина А. С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению / - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Литтерра, 2017. - 368 с. - (Серия "Практические руководства"). - ISBN 978-5-4235-0254-6.
2. Байдакова Г.В., Петрухина А.С., Шехтер и др. Глутаровая ацидурия тип 1: клиника, диагностика и лечение. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2007- N 10.-С.4-12
3. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
4. Baric I., Wagner P., Feyh P. et al. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. //J. Inher. Metab. Dis. — 1999. —V. 22. — P. 867-882
5. Biery B.J., Stein D.E., Morton D.H. et al. Gene Structure and Mutations of Glutaryl-Coenzyme A Dehydrogenase: Impaired Association of Enzyme Subunits That is Due to an A421V Substitution Causes Glutaric Acidemia Type I in the Amish. // Am. J. Hum. Genet. — 1996. —V. 59. — P. 1006-1011.
6. Bjugstad K.B., Goodman S.I., Freed C.R. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. //J. Pediatr. — 2000. — V.137. —P. 681-686.
7. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
8. Brismar J., and Ozand P.T. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. // AJNR Am. J. Neuroradiol. —1995. — V.16. — P.675-683.
9. Caffey J. The whiplash shaken infant syndrome: manual shaking by the extremities with whiplash-induced intracranial and intraocular bleedings, linked with residual permanent brain damage and mental retardation. //Pediatrics. — 1974. — V.54. — P. 396-403.
10. Chalmers R.A., Bain M.D., Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. //Mol. Genet. Metab. —2006. — V.88. — P.29-37.
11. Chow C.W., Haan E.A., Goodman S.I. et al. Neuropathology in glutaric acidemia type 1. // Acta. Neuropathol. — 1988. — V.76. — P.590-594.

12. Corral I., Martinez C.J.C., Martinez-Pardo M. et al. Glutaric aciduria type 1: diagnosis in adulthood and phenotypic variability. //Neurologia. —2001. —V.16. — P.377-380.
13. Desai N.K., Runge V.M., Crisp D.E. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. //Invest. Radiol. — 2003. —V.38. — P.489-496.
14. Forstner R., Hoffman G.F., Gassner I. et al. Glutaric aciduria type 1: ultrasonographic demonstrations of early signs. //Pediatr. Radiol. — 1999. —V.29. —P.138-143.
15. Funk C.B., Prasad A.N., Frosk P. et al. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. //Brain. — 2005. —V.128. — P.711-722.
16. Goodman S.I. Prenatal diagnosis of glutaric acidemias. // Prenat. Diagn. — 2001. —V. 21. — P. 1167-1168.
17. Hoffmann G.F., Athanassopoulos S., Burlina A.B., et al. Clinical Course, Early Diagnosis, Treatment, and Prevention of Disease in Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency. // Neuropediatr. — 1996. —V. 27. —P. 115-123.
18. Hoffmann G.F., Zschocke J. Glutaric aciduria type I: From clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. //J. Inher. Metab. Dis. —1999. —V. 22. —P. 381-
19. Phyllis B. Acosta Nutrition Management of Patient with Inherited Metabolic Disorders- Jones and Bartlett Publishers- 2010 p.476.
20. S. Kolker,E. Christensen,J.V. Leonard et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoAdehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I) J. Inher. Metab. Dis. - 2007- 30:5–22
21. Kölker, S., Christensen, E., Leonard, J.V. et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. J Inherit Metab Dis 2011.vol 34 No.3:677-694. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9289-5>
22. World Health Organization (1985): Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation(1985). WHO Tech Rep Ser No 724, Geneva.
23. Online Mendelian Inheritance in Man/ An Onlaine Catalog of Human Genes and Genetic Disorders Update 23 November 2016 - www.omim.org.
24. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, et al. Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. Ann Neurol. 2018;83:970–979.
25. Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH, Lee MC, Pai JS, Chu TH, Yang CF, Hsu TR, Lai CJ, Tsai MT, Ho PH, Lin MC, Cheng LY, Chuang YC, Niu DM. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. J Chin Med Assoc. 2017;80:253–61.

26. Boy N., Mengler K., Heringer-Seifert J. et al. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* 23, 13–21 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00971-4>
27. Gerards M, Sallevelt SC, Smeets HJ. Leigh syndrome: resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Mol Genet Metab.* 2016;117:300–12.
28. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, Dixon M, Fleissner S, Greenberg CR, Harting I, Hoffmann GF, Karall D, Koeller DM, Krawinkel MB, Okun JG, Opladen T, Posset R, Sahn K, Zschocke J, Kölker S, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *JInheritMetabDis.* 2017b;40:75–101.
29. Vester ME, Visser G, Wijburg F, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr.* 2016;175:1001–6.
30. Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kölker S, Harting I. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious-vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:117–27.
31. Kurkina, M.V., Mihaylova, S.V., Baydakova, G.V. *et al.* Molecular and biochemical study of glutaric aciduria type 1 in 49 Russian families: nine novel mutations in the *GCDH* gene. *MetabBrainDis* **35**, 1009–1016 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00554-x>
32. MortonDH, BennettMJ, SeargeantLE, NichterCA, KelleyRI. Glutaric aciduria type I: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet.* 1991;41:89–95
33. BasingerAA, BookerJK, FrazierDM, KoeberlDD, SullivanJA, MuenzerJ. Glutaricacidemia type 1 inpatients of Lumbee heritage from North Carolina. *MolGenetMetab.* 2006;88:90–92.
34. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, Zeman J, Dionisi-Vici C. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015a;38:1041–57
35. Fujimoto S, Shibata I, Sugiyama N, Ohba S, Togari H, Wada Y. Unique electroencephalographic change of acute encephalopathy in glutaric aciduria type 1. *Tohoku J Exp Med.* 2000 May;191(1):31-8. doi: 10.1620/tjem.191.31. PMID: 10896037.
36. Monavari AA, Naughten ER. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Arch Dis Child.* 2000 Jan;82(1):67-70. doi: 10.1136/adc.82.1.67. PMID: 10630918; PMCID: PMC1718171.:
37. du Moulin M, Thies B, Blohm M, Oh J, Kemper MJ, Santer R, Mühlhausen C. Glutaric Aciduria Type 1 and Acute Renal Failure: Case Report and Suggested Pathomechanisms.

- JIMD Rep. 2018;39:25-30. doi: 10.1007/8904_2017_44. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28699143; PMCID: PMC5953902.
38. Kafil-Hussain NA, Monavari A, Bowell R, Thornton P, Naughten E, O'Keefe M. Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J PediatrOphthalmol Strabismus*. 2000 Sep-Oct;37(5):289-93. PMID: 11020111
 39. Imerci A, Strauss KA, Oleas-Santillan GF, Miller F. Orthopaedic manifestations of glutaric acidemia Type 1. *J ChildOrthop*. 2020 Oct 1;14(5):473-479.
 40. Kevin A. Strauss, Katie B. Williams, Vincent J. Carson, Laura Poskitt, Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 131, Issue 3, 2020, Pages 325-340, ISSN 1096-7192, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.09.007>.
 41. Fernández-Alvarez E, Nardocci N. Update on pediatric dystonias: etiology, epidemiology, and management. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2012;2:29-41. Published 2012 Apr 11. doi:10.2147/DNND.S16082
 42. McClelland, V.M.; Bakalinova, D.B.; Hendriksz, C.; Singh, R.P. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2009, 51, 235–239. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 43. Jovic, N.J.; Kosac, A.; Koprivsek, K. L-2-hydroxyglutaric aciduria: A case report. *SrpskiArhiv za CelokupnoLekarstvo* 2014, 142, 337–341. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
 44. Periasamy, V.; Rudwan, M.; Yadav, G.; Khan, R.A. Epilepsy in a young adult caused by L-2-hydroxyglutaric aciduria: A case report. *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent*. 2008, 17, 258–261. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 45. Mete, A.; Isikay, S.; Sirikci, A.; Ozkur, A.; Bayram, M. Eyelid myoclonia with absence seizures in a child with l-2 hydroxyglutaric aciduria: Findings of magnetic resonance imaging. *Pediatr. Neurol*. 2012, 46, 195–197. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 46. Seijo-Martinez, M.; Navarro, C.; Castro del Rio, M.; Vila, O.; Puig, M.; Ribes, A.; Butron, M. L-2-hydroxyglutaric aciduria: Clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. *Arch. Neurol*. 2005, 62, 666–670. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 47. Calik, M.; Tuncer, F.N.; Sarikaya, S.; Karakas, O.; Cece, H.; Iscan, A. A case of l-2 hydroxyglutaric aciduria presenting as febrile seizure. *Genet. Couns*. 2014, 25, 363–367. [Google Scholar] [PubMed]
 48. Leema P Cornelius, Vivekasaravanan Raju, Asir Julin Pediatric glutaric aciduria type 1: 14 cases, diagnosis and management *Annals of Indian academy of neurology* 2021 Vol. 24 Issue: 1 P.: 22-26
 49. Iona Novak, Catherine Morgan, Michael Fahey, Megan Finch-Edmondson, Claire Galea, Ashleigh Hines, , *State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of*

- Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2020) 20: 3 <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
50. Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/>
 51. Kölker et al. *J Inherit Metab Dis* 30: 5-22, 2007b; *J Inherit Metab Dis* 34: 677-694, 2011, Boy, N., Mühlhausen, C., Maier, E.M., Heringer, J., Assmann, B., Burgard, P., Dixon, M., Fleissner, S., Greenberg, C.R., Harting, I., Hoffmann, G.F., Karall, D., Koeller, D.M., Krawinkel, M.B., Okun, J.G., Opladen, T., Posset, R., Sahn, K., Zschocke, J., Kölker, S. and (2017), Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis*, 40: 75-101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>,
 52. Landmann E, Kreuder J, Gortner L, Neugebauer M, Reiter A, Blütters-Sawatzki R. Effloreszenzen und Blutbildveränderungen bei einem 9 Monate alten Säugling mit Glutarazidurie Typ I [Cutaneous lesions and blood count changes in a 9-month old girl with glutaric aciduria type I]. *Klin Padiatr.* 2001 Mar-Apr;213(2):74-5. German. doi: 10.1055/s-2001-12880. PMID: 11305196.
 53. Hakim M., Martin D., Beebe A., Klamar J., Tobias J. Perioperative Management of a Patient With Glutaric Aciduria. *Journal of Medical Cases, North America*, 6, may. 2015. Available at: <<https://www.journalmc.org/index.php/JMC/article/view/2096/1539>>. Date accessed: 05 Apr. 2021.
 54. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2006. 142C:86–94
 55. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, Goodman SI, Koeller DM, Müller E, Naughten ER, Neumaier-Probst E, Okun JG, Kyllerman M, Surtees RA, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis.* 2007 Feb;30(1):5-22. doi: 10.1007/s10545-006-0451-4. Epub 2007 Jan 3. PMID: 17203377.
 56. Emergency Protocol Glutaric Aciduria Type 1. 2019 FamiliasGA association (<https://familiasga.com/wp-content/uploads/2020/05/GLUTARIC-ACIDURIA-TYPE-1-EMERGENCY-PROTOCOL-EN.pdf>)
 57. Strauss K.A., Puffenberger E.G., Robinson D.L. and Morton D.H. (2003), Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am. J. Med. Genet.*, 121C: 38-52. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20007>

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Ахадова Лейла Ядуллаевна** – к.м.н. ведущий невролог ГБУЗ Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗМ
2. **Байдакова Галина Викторовна**- к.б.н., в.н.с. ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков
3. **Боровик Татьяна Эдуардовна** – профессор, д.м.н., заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
4. **Бушуева Татьяна Владимировна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
5. **Быкова Ольга Владимировна** – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом ФГБУ Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗМ, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН
1. **Вашакмадзе Нато Джумберовна**, д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
2. **Вишнёва Елена Александровна**, д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
6. **Глоба Оксана Валерьевна** – к.м.н., врач-невролог-эпилептолог, врач-педиатр, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

7. **Журкова Наталия Вячеславовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
8. **Захарова Екатерина Юрьевна** – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
9. **Кузенкова Людмила Михайловна** – профессор, д.м.н., начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
10. **Куркина Марина Владимировна**- н.с. ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков
11. **Куцев Сергей Иванович** – чл.-корр РАМН, профессор, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
12. **Михайлова Светлана Витальевна** – д.м.н., заведующая отделением медицинской генетики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России
13. **Назаренко Людмила Павловна** - профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМИ, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
14. **Николаева Екатерина Александровна** – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
15. **Печатникова Наталья Леонидовна** – руководитель Городского Центра орфанных и других редких заболеваний у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»
16. **Пушков Александр Алексеевич** – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

17. **Репина Светлана Афанасьевна** – к.м.н., врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
18. **Савостьянов Кирилл Викторович** – к.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
19. **Селимзянова Лилия Робертовна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза Педиатров России
20. **Смирнова Ольга Яковлевна** – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
21. **Спарбер Петр Андреевич** – м.н.с. лаборатории функциональной геномики ФГБНУ "МГНЦ", врач генетик ФГБНУ "МГНЦ", член Российского общества медицинских генетиков
22. **Строкова Татьяна Викторовна** - д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
23. **Федосеенко Марина Владиславовна** -к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
24. **Фисенко Андрей Петрович** – профессор, д.м.н., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Президент Профессиональной общественной организации (ассоциации) детских врачей «Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик» по вопросам педиатрии.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-генетики;
2. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
3. Врачи- педиатры;
4. Врачи-терапевты;
5. Врачи-диетологи;
6. Врачи-неврологи;
7. Врачи-офтальмологи;
8. Врачи-травматологи-ортопеды;
9. Врачи-эпилептологи;
10. Врачи-психиатры;
11. Врачи-нефрологи;
12. Врачи функциональной диагностики;
13. Врачи-лабораторной генетики;
14. Врачи клинической лабораторной диагностики;
15. Студенты медицинских ВУЗов;
16. Обучающиеся в ординатуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011).
2. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (с изменениями и дополнениями)
3. Порядок оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 года N 917н).
4. Постановление Правительства №403 от 26.04 2012г "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими и хронически прогрессирующими редкими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента".
5. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»).
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению".
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства".
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 января 2019 г. N 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях "
10. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. N 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный N 30612).

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».
6. **Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:**
7. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
8. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
9. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
10. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
11. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
12. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
13. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";

14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
15. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
16. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое глутаровая ацидурия тип 1?

Глутаровая ацидурия тип 1 – наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу (GCDH). Недостаточность данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидрокси-глутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие. Глутаровая ацидурия тип 1 относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ.

Как проявляется глутаровая ацидурия тип 1?

При отсутствии своевременной диагностики и лечения заболевание проявляется обычно в возрасте от 3 до 36 месяцев. В большинстве случаев первые симптомы заболевания развиваются остро, в виде так называемого энцефалитоподобного криза (жизнеугрожающее состояние, проявляющееся в виде изменения уровня сознания, рвоты, судорог). Энцефалитоподобный криз может развиваться на фоне течения инфекционного заболевания, хирургического вмешательства, длительного голодания, чрезмерной физической активности. Последствиями энцефалитоподобного криза могут быть неврологические нарушения (утрата приобретенных ранее двигательных навыков, неконтролируемые движения в конечностях – гиперкинезы и др.)

Как устанавливается диагноз глутаровой ацидурии тип 1?

В Российской Федерации диагностика осуществляется путем селективного скрининга при наличии первых симптомов заболевания – методом ТМС определяются специфические для заболевания изменения в спектре ацилкарнитинов. Неонатальный скрининг проводится только в нескольких регионах РФ.

Для ГА1 разработаны методы молекулярно-генетической диагностики: выявление патогенных вариантов в гене *GCDH*, ответственном за развитие данного заболевания.

Будет ли ребенок с глутаровой ацидурией тип 1 нормально расти и развиваться?

ГА1 относится к той группе наследственных заболеваний, для которых разработаны методы метаболической коррекции, однако эффективность лечения во многом зависит от сроков установления правильного диагноза и назначения патогенетической терапии.

Как лечат пациентов с глутаровой ацидурией тип 1?

Основная цель лечения – коррекция метаболических нарушений (предотвращение накопления токсических метаболитов). С этой целью врач назначит Вашему ребенку специализированную диету с ограничением белковых продуктов и использованием

специализированных смесей. Кроме того ребенок будет нуждаться в постоянном приеме высокодозного левокарнитина.

Своевременно назначенная патогенетическая терапия значительно снижает риск возникновения метаболических нарушений.

Если ребенок с глутаровойацидурией тип 1 заболел – что делать?

Если у ребенка температура не выше 38,5⁰С, хорошо снижается жаропонижающими препаратами, ребенок активен, отсутствуют такие симптомы как рвота, отказ от еды, вялость, сонливость, можно продолжить наблюдение за ребенком дома. Желательно увеличить дозу Левокарнитина до 150-200мг/кг/сутки, увеличить суточный каллораж за счет сладких напитков (сладкий чай/компот/соки).

В случае, если температура превышает 38,5С, ребенок отказывается от еды, отмечается рвота и/или поведение ребенка отличается от обычного, необходима срочная госпитализация в стационар для проведения инфузионной терапии.

Как это коснется других детей в нашей семье?

Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования, мать и отец больного ребенка являются носителями болезни, хотя они совершенно здоровы. При каждой беременности риск родить больного ребенка составляет 1 шанс из 4 (или 25%), то есть достаточно высокий риск повторного рождения в семье больного ребенка. Поэтому показано медико-генетическое консультирование семьи при планировании повторных беременностей. Также медико-генетическое консультирование необходимо всем пациентам с ГА1 репродуктивного возраста. Для ГА1 разработаны методы молекулярно-генетической диагностики, что позволяет проводить пренатальную диагностику в семьях с отягощенным анамнезом.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Клинико-диагностические критерии, позволяющие заподозрить глутаровуюацидурию тип 1

[16]

Вероятность диагноза	Низкая	Умеренная	Высокая
Клинические критерии	-Макроцефалия; -Выступающие лобные бугры; -Нарушения вскармливания -Задержка двигательного развития	-Рейе-подобные эпизоды (острая метаболическая энцефалопатия) -энцефалитоподобные эпизоды, -гиперкинетическая форма детского церебрального паралича. -периодическая атаксия	-Острая энцефалопатия -прогрессирующие экстрапирамидные нарушения -орофациальные дискинезии
Семейный анамнез	Не отягощен	Синдром «внезапной смерти младенца» или смертельный исход от некупируемых судорог в семье	Наличие в семье больного с подтвержденным диагнозом ГА тип 1, наличие смертельного исхода в семье от острого симметричного некроза базальных ганглиев
Нейрорадиологические критерии	-атрофия/гипоплазия лобных отделов -задержка миелинизации -вентрикуломегалия -расширение субарахноидальных пространств	-Субдуральные скопления -атрофия/гипоплазия височных отделов -лейкоэнцефалопатия (подростки, взрослые) -изолированное поражение бледного шара	-Лобно-височная атрофия головного мозга, -изолированные симметричные некрозы базальных ганглиев (бледного шара и хвостатых ядер)

Приложение Г2. Нейрорадиологические изменения (МРТ) головного мозга у пациентов с ГА1

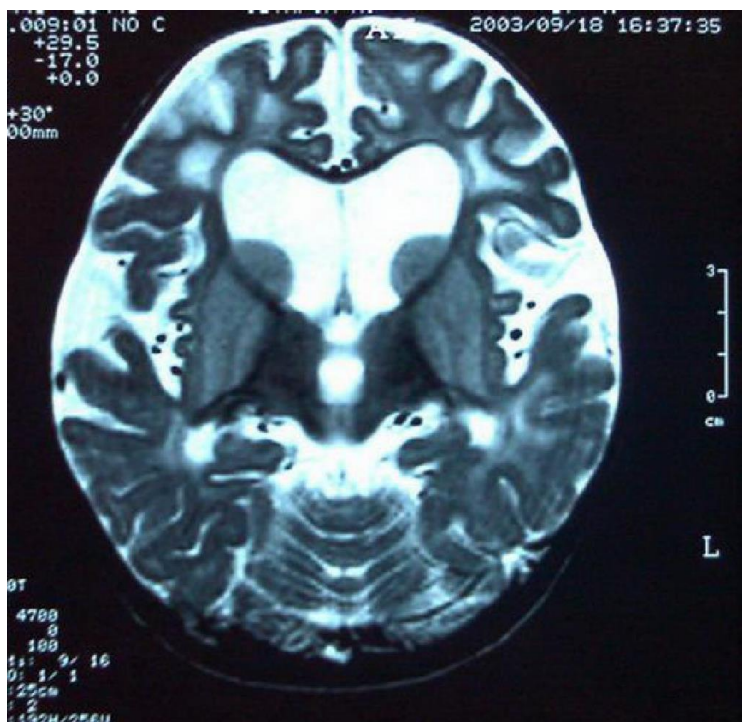


Рисунок Эффект «надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши» [2]

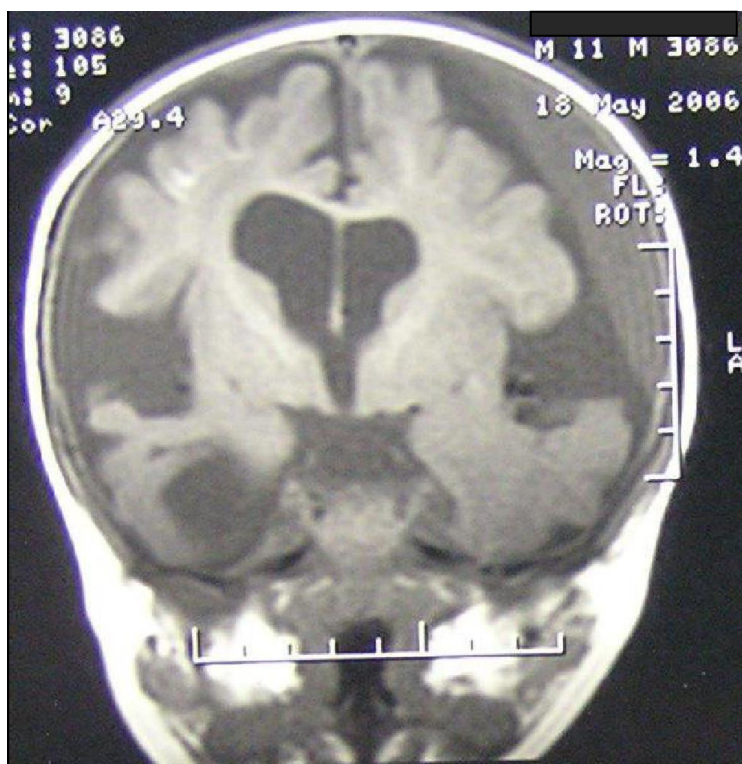


Рисунок . Субдуральные гематомы [2]

Приложение Г3. Специализированные продукты на основе аминокислот без лизина и триптофана

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
«Нутриген 14 -trp,- lys»****	14	23	50,4	472	от 0 до 1 года
«Нутриген 40 --trp,- lys»****	40	13	32,2	406	старше 1 года
«Нутриген 70 -trp,- lys»****	70	0	5,8	303	старше 1 года
Anamix GA1****	13,1	23	49,8	466	от 0 до 1 года
XLYS,TRY Глутаридон****	79	-	4	332	старше 1 года

Приложении Г4. Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у пациентов с глутаровойацидурией тип 1 в зависимости от возраста

[21, 28]

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах мг/кг массы тела	
	Лизин	Триптофан
0 - 3 мес	80-100	10-20
3 - 6 мес	70-90	10-15
6 - 9 мес	60-80	10-12
9 - 12 мес	50-70	10-12
1 – 4 года	55-65	8-12
4 – 7 лет	45-55	7-11
7 – 11 лет	35-45	4-10
Девушки 11- 15 лет	30-40	4-6
Девушки 15- 18 лет	20-30	3-5
Юноши 11- 15 лет	30-40	4-6
Юноши 15- 18 лет	35-45	6-8

Приложение Г5. Рекомендуемые нормы потребления белка и среднее содержание лизина в различных пищевых продуктах (справочная информация для составления лечебного рациона пациентам с ГА тип I)

Таблица 1 - Рекомендуемые нормы потребления белка для здоровых детей различного возраста [1,3,18,22]

Возраст	RDA США ¹ (г/кг/сутки)	ВОЗ ² (г/кг/сутки)	Евросоюз ³ (г/кг/сутки)	Россия ⁴
0-6 мес	2,2	1,38	-	2,2 (г/кг/сутки)
6-12 мес	1,6	1,21	1,6	2,6-2,9 (г/кг/сутки)
1-2 года	-	-	-	36 г/сут*
2-3 года	-	-	-	42 г/сут
1-3 года	1,2	0,97	1,1	-
4-6 лет	1,1	0,84	1,0	54 г/сут
7-10 лет	1,0	0,8	1,0	63 г/сут
Мальчики 11-14 лет	1,0	0,79	1,0	75 г/сут
Мальчики 14-18 лет	0,9	0,69	0,9	87 г/сут
Девочки 11-14 лет	1,0	0,76	0,95	69 г/сут
Девочки 14-18 лет	0,8	0,64	0,85	76 г/сут

Таблица 2 - Среднее содержание лизина в белках различных продуктов [18,20].

Продукты	Содержание лизина (% от общего белка)	Лизин/белок (мг/г белка)
Рыба	9	90
Мясо и мясные продукты	8	80
Грудное молоко	8	80
Коровье молоко и молочные продукты	7	70
Яйца	6	60
Картофель	6	60
Соя и соевые продукты	6	60
Орехи	2-8,5	20-85
Фрукты	2-6,5	40-65
Овощи	4-6,5	20-65
Хлеб и зерновые продукты	2-4	20-40

Приложение Гб. Комплекс обязательных мероприятий, которые должны быть проведены пациенту после установления диагноза ГА1

[21]

Возраст больных детей					
	0-6 месяцев	7-12 месяцев	1-3 года	4-6 лет	Старше 6 лет
<i>Диетотерапия</i>					
Лизин белка натуральных продуктов мг/кг/сут	100	90	80-60	60-50	Избегать чрезмерного поступления белка. Употреблять продукты с низким содержанием лизина (Deweyetal 1996)
Триптофан белка натуральных продуктов мг/кг/сут	20	17	17-13	13	13
Белок натуральный (г/кг/сут)	1,4-1,3	1,5-1,3	1,4-1,3	1,3-1,1	1,3-1,1
Белок за счет СП* (г/кг/сут)	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	0,8
Белок (общий) (г/кг/сут)	2,7-2,1	2,5-2,1	2,2-2,1	2,1-1,9	2,1-1,9
Энергетическая ценность (ккал/кг/сут)	115-80	95-80	95-80	90-78	90-78
Микронутриенты (%)	≥100	≥100	≥100	≥100	>100
<i>Основная метаболическая терапия</i>					
Карнитин мг/кг/сут	100	100	100	50-100	30-50

* специализированный продукт на основе аминокислот без лизина и триптофана.

Приложение Г7. Основные принципы терапии в условиях стационара

[7,19,20, 28, 54]

А. Восстановление энергетической потребности				
Калории	Повышение энергетической потребности до 120% от возрастной нормы			
120% (расчет диеты на ккал/кг/день) ¹	0-6 месяцев	7-12 месяцев	1-3 года	4-6 лет
	98-128	96-109	98-109	96-98
Б. Внутривенная инфузионная терапия				
Декстроза**	8-15 г/кг/сут			
Жиры 20% (по показаниям), при отсутствии метаболического ацидоза	Начальная доза 1-2 г/кг/день, если возможно, повышение дозы до 2-3 г/кг/день			
Коррекция электролитных нарушений	Стандартные водно -солевые растворы.			
Инсулинотерапия	При гипергликемии выше 10ммоль/л и/или глюкозурии возможно введение инсулина** – стартовая доза 0,05 МЕ инсулина/кг/час (контролировать уровень калия в крови)			
Левокарнитин	150-200 мг/кг/сутки			
С. Потребность в белке				
Натуральный белок	Полное исключение белка максимально на 24-часа, с постепенным возвратом до минимально безопасного уровня в течение 48-72 часов. Если ребенок находится на низкобелковой диете без приема аминокислотных смесей, осуществляют постепенное введение белка в течение 24 -48часов.			
Аминокислотные смеси (без лизина)	Аминокислотные смеси назначают per os или через назогастральный зонд в дозе 0,8-1,3 г/кг/день			
Д. Фармакотерапия				
Жаропонижающая терапия	При повышение температуры выше 38,5С – ибупрофен** и парацетамол** в возрастной дозе			
Антибактериальная терапия	Назначают в зависимости от предполагаемого патогенного агента в возрастных дозах			
Противорвотные средства	метоклопрамид** или ондансетрон** в возрастной дозировке			
Дегидратационная терапия	Если диурез менее, чем 3-4 мл/кг/день, назначают фуросемид** в возрастной дозировке (не более чем, 3-4 инъекции в день) (следить за электролитными нарушениями в крови)			
Натрия гидрокарбонат	В случае декомпенсированного метаболического ацидоза, возможно назначение гидрокарбоната натрия внутривенно (под контролем рН и Na+ в крови) или перорально.			
Антиэпилептическая терапия	При судорогах возможно назначения стандартной антиэпилептической терапии в зависимости от типа судорожных приступов с использованием таких препаратов как фенобарбитал** леветирацетам**, ламотриджин**, топирамат**, фенитоин**, карбамазепин** и клоназепам** в возрастных дозах. Назначение препаратов вальпроевой кислоты нежелательно.			
Е. Контроль жизненно-важных функций и лабораторных показателей				

Жизненно-важные функции	Частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, контроль артериального давления, температуры, диуреза. При угнетении сознания- оценка уровня сознания по шкале Глазго.
Кровь	Уровень глюкозы, рН и газы крови, электролиты (калий, натрий, кальций ионизированный, хлор).

¹-во время энцефалитоподобных кризов необходимо увеличивать поступление энергии до 120% от нормальной энергетической потребности в сутки, с целью предупреждения развития неврологических нарушений, во время острых состояний энергетическая потребность возрастает на 30-40% от физиологической нормы;

Приложение Г8. Биохимический и инструментальный мониторинг пациентов с ГА1

[21]

Биохимические параметры	Обоснование назначений	Частота исследований (возраст)		
		От 0 до 1 года	1-6 лет	Старше 6 лет
Аминокислоты (в крови)	Оценка общего аминокислотного статуса	Каждые 1-2 месяца	Каждые 3-6 месяца	Каждые 6-12 месяцев
Уровень карнитина (в крови)	Профилактика вторичного истощения карнитинового пула, контроль осложнений	Каждые 2 месяца	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
Общий анализ крови + ферритин	Плановый контроль .Регулярное наблюдение, избегайте истощения запасов железа, фолиевой кислоты или кобаламина	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 6-12 месяцев
Альбумин крови	Нутритивный статус	Если существуют опасения по поводу статуса питания и у детей с проблемами питания		
Кальций и фосфор крови, щелочная фосфатаза	Состояние костной ткани *	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
Аспаратаминотрансфераза Аланинаминотрасфераза <u>Гамма-глютамилтранспептидаза</u>	Плановый контроль, профилактика метаболической декомпенсации	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
Нейрорадиологическое исследование головного мозга (МРТ/КТ)	Контроль структурных изменений головного мозга	При установлении диагноза, а также после перенесенного энцефалитоподобного криза, появления прогрессирующей неврологической симптоматики		

* Если предполагается недостаточная минерализация костей, необходимы дополнительные тесты (например, статус витамина D, паратиреоидный гормон, радиологические исследования возраста и плотности костей).

Приложение Г9. Мероприятия, направленные на предотвращение развития повторных энцефалитоподобных кризов

[7,20, 21]

Мероприятия	Содержание мероприятия и методы их реализации
Образование и обучение родителей	Родители должны быть осведомлены о клиническом течении заболевания и его осложнениях. Они должны быть четко информированы о тактике терапии во время развивающегося энцефалитоподобного криза.
Лечебно-просветительская работа	Необходимо обеспечить в обязательном порядке индивидуальным протоколом основной метаболической и интенсивной инфузионной терапии родителей, врачей детской поликлиники по месту жительства пациента. Родители должны быть обеспечены литературой по клинической картине и лечению ГА1. В лечебном протоколе должен быть указан номер телефона лечащего врача, с которым можно связаться в любое необходимое для пациента время.
Экстренная медицинская помощь на дому	Родители должны иметь все необходимые лекарственные средства для начала интенсивной терапии на дому.
Обеспечение преемственности в лечении (детская поликлиника, районные больницы, метаболический центр)	Врачи детских поликлиник/районных больниц по месту жительства пациента, должны быть поставлены в известность о пациентах с ГА1, и инструктированы по тактике лечения. Индивидуальный протокол по лечению пациента должен быть отослан в поликлинику/стационар по месту жительства, незамедлительно после установления диагноза. Интенсивное лечение должно быть начато до перевода в специализированный метаболический центр, хорошо владеющий лечением данной патологии.
Медицинская помощь в выходные, праздничные дни и отпускной период	При выезде ребенка на отдых (в регионы вдали от дома), необходимо отправить по месту пребывания больного ребенка протокол индивидуального лечения, номер телефона лечащего врача.
Медицинская помощь во время инфекционных заболеваний	При возникновении инфекционных заболеваний и повышении температуры тела до 38,5 ⁰ С родители пациента как можно скорее, должны поставить в известность о случившемся лечащего врача.
Медицинская помощь при плановых хирургических вмешательствах	При плановом хирургическом вмешательстве врачи хирурги, анестезиологи должны быть информированы о клиническом течении заболевания, лечащий врач должен отправить в хирургический стационар протокол послеоперационного ведения пациента. Основными рекомендациями являются: избегать голодания, назначение растворов глюкозы и двойной дозы карнитина